

**Über die Strychninvergiftung  
und Ihre Behandlung  
mit Muskelrelaxantien**

**Rudolf Eder**

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ehem. Direktor: Professor Dr. E.K.FREY

---

ÜBER DIE STRYCHNINVERGIFTUNG  
UND IHRE BEHANDLUNG  
MIT MUSKELRELAXANTIEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Rudolf Eder  
aus München



1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. FREY  
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 16.6.1959

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                    | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG: Die Seltenheit der Strychnin-Vergiftung,<br>eine erhöhte Gefahr für den Vergifteten | 5     |
| B. HAUPTTEIL                                                                                       | 6     |
| I. Strychnin                                                                                       | 6     |
| 1. Vorkommen                                                                                       | 6     |
| 2. Chemismus                                                                                       | 6     |
| 3. Die pharmakologischen Eigenschaften<br>des Strychnins                                           | 7     |
| II. Die therapeutische Verwendung des Strychnins                                                   | 14    |
| 1. Indikationen, bzw. vermeintliche Indika-<br>tionen für seine Anwendung                          | 14    |
| 2. Strychnin-Präparate und Dosierungen                                                             | 16    |
| III. Die Strychnin-Vergiftung und ihre Therapie                                                    | 19    |
| 1. Symptome                                                                                        | 19    |
| 2. Differentialdiagnose                                                                            | 21    |
| 3. Therapie                                                                                        | 22    |
| 4. Casuistik                                                                                       | 33    |
| C. ZUSAMMENFASSUNG                                                                                 | 35    |
| D. LITERATURVERZEICHNIS                                                                            | 36    |



## A. EINLEITUNG

Als Mittel zum Suizid stehen heute die Barbitursäurederivate und das Leuchtgas an erster Stelle (nach Untersuchungen von MOESCHLIN (39), BROOKE (7) und DENNEMARK (7)). An den akzidentellen Vergiftungen, die nach neueren Angaben (42) ca. 5% aller Vergiftungen ausmachen, ist Strychnin wesentlich beteiligt.

Während der mit Barbitursäure Vergiftete heute in ärztlicher Behandlung gute Aussichten auf Heilung hat, begegnet der mit Strychnin Vergiftete in der Regel veralteten Behandlungsmethoden, die wohl auf die Seltenheit dieser Intoxikation zurückzuführen sind.

Es soll hier vor allem aufgezeigt werden, wie eine Behandlung der Strychninvergiftung mit neuzeitlichen Mitteln, d.h. unter Zuhilfenahme von Muskelrelaxantien und eventuell mit künstlicher Beatmung durchzuführen ist. Ferner soll der Beweis erbracht werden, daß diese Behandlung zweckmäßigerweise an einer chirurgischen Klinik oder einer zentralen Behandlungsstätte für Vergiftungen durch einen Anästhesisten oder einen auf dem Gebiet der Anaesthesie erfahrenen Arzt zu erfolgen hat. Es ist hierzu notwendig, näher auf das Wesen und die Eigenschaften des Strychnins einzugehen.

## B. HAUPTTEIL

### I. STRYCHNIN

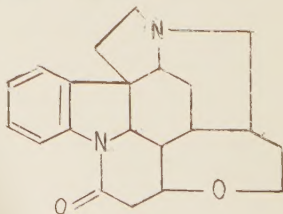
#### 1. Vorkommen

Strychnin ist das wichtigste in der *Nux Vomica* vorkommende Alkaloid (18). (*Nux Vomica* = Brechnuß: der Ursprung dieses Namens ist unklar, da Strychnin nicht zum Erbrechen reizt. Möglich ist eine Verwechslung mit einer ähnlich geformten Nuß, welche von den Arabern als Brechmittel benützt wurde (51).) Die Pflanze wächst in Ostindien, dem Malaischen Archipel, sowie auf den Philippinen. Bei den Eingeborenen dieser Länder werden seit altersher Strychnos-Samen gekaut, was einen Schutz gegen Cholera oder Schlangenbisse gewähren soll. *Nux Vomica* fand zuerst in Deutschland Verwendung als Rattengift (um 1500 erstmalig in deutschen Apotheken als "Krähenaugen"). Zu diesem Zweck verwendet man das Gift bis heute. Als Bestandteil der *rat biscuits* (= Rattenplätzchen) in Amerika zum Beispiel bildet es nach wie vor eine Vergiftungsquelle für Kinder.

Erst 200 bis 300 Jahre später gewann Strychnin Bedeutung in der Medizin als Stimulans. 1818 gelang die Reindarstellung des Giftes; die Strukturformel konnten ACHMATOWICZ und ROBINSON 1938 klären(1).

#### 2. Chemismus

Strychnin ist ein Alkaloid mit hohem Molekulargewicht und der Summenformel  $C_{21}H_{22}O_2N_2$ . Die Strukturformel hat nach ACHMATOWICZ und ROBINSON folgendes Aussehen:



Neben dem Strychnin sind im Samen Strychni noch andere Alkaloide enthalten. Das wichtigste ist Brucin, welches chemisch wie auch wirkungsmäßig dem Strychnin nahe verwandt ist. Es ist pharmakologisch weniger wirksam, weshalb etwaige Effekte der Nux Vomica in der Hauptsache auf Strychnin zurückzuführen sind (18).

### 3. Die pharmakologischen Eigenschaften des Strychnins

Die hervorstechendste Eigenschaft des Strychnins ist eine Erregung des Zentralnervensystems. Darauf ist wohl die Bezeichnung "Krampfgift" zurückzuführen. Alle Teile der zerebro-spinalen Achse werden davon betroffen. Die auffallendsten Erscheinungen zeigen sich jedoch von Seiten des Rückenmarks. Die Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark wurde sorgfältig untersucht und genau lokalisiert (MAGENDIE 1819). Der exakte Mechanismus, durch den das Gift seine Wirkung zustandebringt, ist jedoch bis heute nicht vollkommen geklärt. In geringer Menge steigert es die Reflex-Exzitabilität des Rückenmarks, wodurch die Skelettmuskulatur auf Reize zwar koordiniert, jedoch in übersteigerter Weise reagiert. Erhöht man die Strychnin-Dosis, so geht die Koordination verloren. Schon kleinste sensorische oder sensible Impulse verlaufen im Rückenmark diffus nach cranial und caudal, anstatt dem Verlauf des einfachen Reflexbogens zu folgen und eine bestimmte motorische Reaktion zu erzeugen. Die Ausbreitung der Erregung läßt sich deutlich an Hand der zahlreichen Kontraktionen der Skelettmuskeln verfolgen. Der die Kontraktionen auslösende Reiz kann verschiedenartig sein: akustisch, optisch, mechanisch u.s.w.

Die simultane Kontraktion vieler Muskeln, wie sie unter dem Einfluß des Strychnins zustande kommt, bezeichnet GOODMAN als "spinale Konvulsionen" (24). Die reciprocal Hemmung durch die Antagonisten fehlt in diesem Falle. Der Endeffekt wird von den stärkeren Muskelgruppen bestimmt. (Nach SHERRINGTONs (52) Untersuchungen bewirkt eine physiologische Muskelkontraktion eine Erschlaffung des entsprechenden Antagonisten, d.h. am letzten Endes, daß jeder normale, spinale Reflex sowohl eine fördernde, als auch eine hemmende Komponente enthält (22). Die durch Strychnin erzeugten Konvulsionen sind symmetrisch, d.h. die Kontraktionen erfolgen bilateral

und gleichzeitig; sie sind ferner unkoordiniert, da bei dieser tetanischen Art der Reaktion jegliche Koordination verloren gegangen ist. Nach ihrer Erscheinungsform kann man die durch das Gift erzeugten Krämpfe als tonisch bezeichnen.

Daß Strychnin auf das Rückenmark wirkt, läßt sich leicht beweisen (9). Bereits 1819 gelang es MAGENDIE (34) festzustellen, daß Strychnin-Krämpfe einen zentralen Ursprung haben, indem er die hintere Extremität eines Frosches - mit Ausnahme des Nervus Ischiadicus - ligierte. Er konnte beobachten, daß eine Strychnin-Injektion in diese Extremität keine Wirkung zeitigte, während das Gift - einmal in den Organismus gebracht - seine typischen Erscheinungen hervorrief, selbst an der durch die Ligatur abgetrennten Extremität. Andere klassische Experimente (12; 26) ergaben, daß die sukzessive Ablation der Cortex, der subdortikalen motorischen Zentren und der Medulla oblongata die Strychninkrämpfe nicht verhindern können. Die exakte Lokalisierung des Angriffspunktes im Rückenmark stellte sich als ein schwieriges Problem heraus. Man mußte feststellen, ob beide Fasern des Reflexbogens - sowohl die sensible, als auch die motorische - vom Gift erfaßt sein müssen, um den typischen Effekt auszulösen. DUSSER DE BARENNE (12), der den ganzen Fragenkomplex im Jahre 1933 erneut aufgriff, hat die umfangreichsten Arbeiten auf diesem Gebiet geleistet. Er brachte Strychnin-Lösung direkt auf das Rückenmark von Säugetieren und beobachtete die Reaktionen. Brachte er das Gift an die dorsalen sensiblen Gebiete eines Rückenmarksegments, so zeigte dies eine ganz bestimmte, immer wieder erzeugbare Wirkung. Sie bestand in paroxysmalen, spontan auftretenden paraesthetischen Störungen, Hyperaesthesien und einer Hyperalgesie der zugehörigen Hautregion. Ferner konnte er eine Hypersensibilität der entsprechenden inneren Gebiete, sowie eine erhöhte Reflexbereitschaft - erkennbar an unregelmäßigen, leichten Muskelzuckungen - feststellen. Typische tetanische Krämpfe traten nicht auf. Wurde Strychnin auf den ventralen motorischen Teil des Rückenmarks gebracht, so beschränkte sich die Reaktion auf leichte Zuckungen des Muskels, ohne nachweisbare tetanische Krämpfe. Diese traten aber sofort auf, sobald Strychnin an den motorischen und sensiblen Teilen appliziert wurde.

Auf Grund dieser und zahlreicher ähnlicher Versuche kam DUSSE DE BARENNE zu der Überzeugung, daß Strychnin sowohl auf die sensiblen Hinterhorn-, als auch auf die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks wirken müsse, ehe die typischen Reaktionen eintreten.

Auch die sensiblen Rindenzentren werden durch Strychnin sensibilisiert. Demzufolge steigern sich die Tast-, Geschmacks- und Geruchsempfindungen, ebenso die optischen Eindrücke - was allerdings von einigen Beobachtern als ein lokaler Effekt auf die Zellen der Retina angesehen wird.

Strychnin übt eine stimulierende Wirkung auf die Medulla oblongata aus, die therapeutisch nutzbar wäre, wenn nicht sehr hohe Dosen angewendet werden müßten, um sie zu erzeugen. Eine Reflex-Hyperexzitabilität tritt meist gemeinsam mit dieser Wirkung auf, es sei denn, das Rückenmark ist "gedämpft". Dabei ist der Wirkungsmechanismus ähnlich dem, der am Rückenmark zu beobachten ist. Es ist wahrscheinlich, daß Strychnin keine direkte Wirkung auf die Medulla oblongata ausübt, sondern sie nur empfindlicher macht für die ständig auf sie treffenden Reize, inklusive denjenigen gegenüber, die normalerweise unerschwellig bleiben (55). Wenn deshalb häufig von einer "Strychnin-Stimulierung" (26) die Rede ist, so muß dieser Wirkungsmodus gemeint sein.

Im einzelnen zeigen das Vasomotorenzentrum und das Atemzentrum eine besondere Sensibilisierung durch Strychnin. In hoher Dosierung erzeugt es eine Blutdruckerhöhung (18) infolge Vasomotorenreizung. Man kann diese Blutdruckerhöhung an einem gelähmten Tier überzeugend demonstrieren. In ähnlicher Weise wirkt das Strychnin auf das Atemzentrum. Experimentell ist es möglich, mit Strychnin einer durch toxisch hohe Barbiturgaben oder einer durch andere Narcotica, bzw. Hypnotica erzeugten Atemdepression entgegenzuwirken. Das Rückenmark ist unter den genannten Umständen meist hinlänglich gedämpft, um keine Konvulsionen entstehen zu lassen (14). In den üblichen therapeutischen Dosen (0,001 - 0,003) besitzt Strychnin keine nachweisbare Wirkung auf das Vasomotoren- oder Atemzentrum. Diese Tatsache wird oft übersehen. Nicht selten werden kleine

Mengen therapeutisch angewandt, in der Meinung, daß diese kleine Menge in entsprechend geringerem Maße den nämlichen Effekt erzeugen, wie eine größere.

Auf die Stimulierung des Zentralnervensystems folgt eine Depression. Tatsächlich kann der Tod bei Strychnin-Vergiftungen nicht nur dadurch eintreten, daß ein Krampf der Atemmuskulatur entsteht, sondern auch durch zentrale Atemlähmung (41).

Nach E.K.FREY (16) hat Strychnin in hohen Dosen einen depressorischen Effekt auf die peripheren Nerven, d.h. auf die Impuls-Transmission zum Skelettmuskel. Diese Wirkung wurde wiederholt an isolierten Nerv-Muskel-Präparaten demonstriert. (Ein lebendes Tier würde vor Erreichung der dazu nötigen Strychnin-Konzentration ad exitum kommen.) Der Angriffspunkt des Giftes liegt hier an der Nerv-Muskel-Grenze (41).

Demnach wirken hohe Strychnindosen ähnlich wie Curare, was nicht allzusehr Wunder nimmt, da beide Alkaloide den Strychnospflanzen entstammen und einige Curare-Arten strychninähnliche Eigenschaften besitzen sollen (37).

Der Wirkungsmechanismus des Strychnins auf das Zentralnervensystem war wiederholt Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen. Viele der über ihn bestehenden Theorien tragen mehr deskriptiven als explanatorischen Charakter. So wurde die konvulsive Wirkung zum Beispiel einer Verminderung der Chronaxie zugeschrieben, einem Verlust der reziproken Hemmung oder einem verringerten Widerstand für die Erregungsleitung im Rückenmark.

Hier sei ob seiner Kürze und Klarheit der Beitrag "Über die Wirkungsweise des Strychnins" erwähnt, den HEINBECKER und BARTLEY 1939 (26) lieferten. Sie untersuchten den Einfluß des Alkaloids auf die Grundeigenschaften des Neurons. Danach wirkt Strychnin in ähnlicher Weise auf alle Teile des zentralen und peripheren Nervensystems. Seinen größten Einfluß jedoch übt es auf Rückenmark und Gehirn aus, wobei die Hauptwirkung auf den Körper der Nervenzelle direkt erfolgt. Das Gift erniedrigt die Reizschwelle, sowie die Dauer der relativen Refraktärzeit, d.h. die Erhöhung der Reizschwelle eines Nerven auf Grund einer vorangegangenen stärkeren Exzitation. Auch die

Periode der "latenten Addition", das ist die Zeit, während der - nach erfolgtem kurzdauernden Reiz - noch eine erhöhte Exzitabilität besteht, wird verlängert. In anderen Worten macht Strychnin Nervengewebe auf drei Arten reizempfindlicher:

- a) durch die Erniedrigung der Reizschwelle,
- b) durch Verhinderung der Unerregbarkeit, die normalerweise einer längerdauernden Erregung des Nerven folgt und
- c) durch Verlängerung der Übererregbarkeitsperiode, die normalerweise auf eine kurzdauernde Erregung folgt.

Strychnin erzeugt auch am peripheren Nerven typische Reaktionen. Es wirkt dort auf die Neuriten, die Synapsen und die viszerale Ganglienzellen.

Hohe Strychnin-Konzentration zeitigt gegenteilige Effekte durch eine Erhöhung der Reizschwelle.

Erwähnenswert ist noch die 1938 von NACHMANNSSOHN (41) beobachtete Tatsache, daß Strychnin in vitro Cholinesterase hemmt und in vivo Krämpfe erzeugt. Es besteht also zusätzlich die Möglichkeit, daß Strychnin seine erregende Wirkung durch eine Schonung des Azytylcholin, bzw. Hemmung der Cholinesterase zustande bringt.

Auf Herz und Kreislauf hat Strychnin in der üblichen Dosierung keine ausgeprägte Wirkung. Es ist zwar möglich, das isolierte Herz durch Strychnin zu stimulieren, aber eine wirksame Dosis hierfür wäre viel höher als man sie für gewöhnlich therapeutisch anzuwenden wagt. Nach Feststellungen EPPINGERS (14) hingegen ist bei bestimmten Formen des Entspannungskollaps (Entspannungskollaps durch Lähmung der glatten Muskulatur von Kapillaren und Arteriolen) eine gefäßkonstriktorische Wirkung mit erhöhten Strychnin-Dosen zu erzielen. Die Erscheinung beruht aber wahrscheinlich auf einer Erhöhung des BRONDGEESTschen Muskeltonus und einer dadurch bedingten Kompression der peripheren Gefäße. FORST bezeichnet diesen Wirkungsmodus als "chemische Muskelmassage" (18).

Die Meinungen der Autoren über eine Strychnin-Wirkung auf den Magendarmtrakt differieren sehr wesentlich. Nach MANGLEY und MAGNUS (35), die als erste Forscher die Aufmerksamkeit auf eine

Strychnin-Wirkung am Verdauungstrakt lenkten, hat es eine einwandfrei stimulierende Wirkung auf die Darmmotorik. Sie brachten Strychnin direkt auf den Darm narkotisierter Tiere und sahen eine Zunahme der Peristaltik. Diese Arbeit war im wesentlichen der Anlaß für die therapeutische Verwendung des Strychnins bei Darmatonien, sowie für seine Verwendung in Kombinationspräparaten zusammen mit Abführmitteln. YONKMAN (59), der mit nicht narkotisierten Hunden experimentierte, kam gleichermaßen zu der Ansicht, daß Strychnin alle Phasen der muskulären Aktivität des Darmes anrege, ohne eine Steigerung der Reflexe zu verursachen.

Andere Autoren (25) wiederum kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Auf Grund ähnlicher Versuche stellten sie fest, daß Strychnin als intestinales Stimulans von sehr fraglichem Werte sei und daß man eine gesteigerte Darmmotorik wegen der auftretenden Skelettmuskel-Kontraktionen nicht exakt feststellen könne. Darüber hinaus ergaben Versuche an Patienten mit Darmfisteln keinen Anhalt für eine Strychnin-Wirkung auf die Darmperistaltik oder den Darmtonus. YONKMAN und SINGH (59) berichten, daß mit Strychnin in Dosen von 2 - 3 mg nur wenig oder gar keine Wirkung hinsichtlich einer Aktivitätszunahme am menschlichen Colon zu erzielen sei. Diese Versuche wurden an Patienten mit anus praeter durchgeführt.

Demnach dürfte Strychnin nicht als ein therapeutisches Mittel zur Anregung der Darmperistaltik angesehen werden.

Da Strychnin bitter schmeckt - selbst noch in Verdünnungen von 1 : 4000 - darf für seine bis heute geübte Anwendung bei Appetitlosigkeit eine Stimulierung der Geschmacksknospen und eine damit verbundene reflektorische Magensekretion verantwortlich gemacht werden.

Auf den quergestreiften Skelettmuskel hat Strychnin keine direkte Wirkung. Die Erhöhung des BRONDGEESTschen Tonus, die auf Strychnin-Gaben beobachtet wird, ist als eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, bzw. das Rückenmark anzusehen (18).

Die Applikation des Strychnins kann parenteral oder per os erfolgen, da es im Magen-Darm-Traktus direkt resorbiert wird. Aus dem Blut,

wo das Alkaloid im Serum gelöst vorkommt oder an die Zellen gebunden erscheint, wandert es schnell in das feste Gewebe ab. Im Zentralnervensystem finden sich keine höheren Strychnin-Konzentrationen als in anderen Körpergeweben (12).

Der Abbau erfolgt größtenteils in der Leber; ca. 20% des zugeführten Giftes werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Nachweis im Urin ist bereits wenige Minuten nach der Aufnahme möglich. Die Literaturangaben hinsichtlich der Ausscheidungsgeschwindigkeit weisen beträchtliche Unterschiede auf: TRENDELENBURG, bzw. LENDLE (56) berichten von einer praktisch vollkommenen Ausscheidung innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Stunden, während andere Autoren (18; 13) einen langsamen und unvollständigen Abbau im Körper mit tagelanger Ausscheidung beobachteten. Für eine schnelle Zerstörung des Giftes spricht die Tatsache, daß innerhalb von 24 Stunden zweimal die letale Dosis von 30 mg verabfolgt werden kann, ohne daß ein toxischer Effekt eintritt. Bei parenteraler Zuführung beträgt die toxisch wirkende Menge ca. ein Drittel der oralen tödlichen Dosis.

DUSSER DE BARENNE und andere Autoren (12) halten die Entwicklung einer Toleranz gegenüber Strychnin für ausgeschlossen. Verschiedentlich wird sogar der Standpunkt vertreten, daß fortgesetzte Anwendung des Giftes eine Sensibilisierung des Zentralnervensystems gegenüber der Droge hervorrufe. In manchen besonders gelagerten Fällen konnte eine ungewöhnliche Strychnin-Verträglichkeit nachgewiesen werden. SCHENK (49) erwähnt eine paralytische Patientin, die während eines Zeitraums von vier Monaten vier Gramm Strychnin zu sich genommen haben soll, ohne irgendwelche Wirkungen zu verspüren. Ein Trinker nahm - wie angeführt wird - 20 Jahre lang Strychnin als Antidot gegen Alkohol; es findet sich keine Angabe, ob diese Kur Erfolg hatte.

Fortgesetzter Gebrauch des Giftes soll nach bisheriger Auffassung die Gefahr der Kumulation in sich bergen (18; 24; 11). EICHHOLZ (13) sieht - nach eigenen Untersuchungen - die verstärkte Wirkung geringer Dosen nach zahlreichen vorhergegangenen Gaben in einer Erhöhung des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes im Blut, woraus sich auch die oben angeführte "Sensibilisierung" des Zentralnervensystems gegenüber Strychnin erklären ließe.

## II. DIE THERAPEUTISCHE VERWENDUNG DES STRYCHNINS

1. Strychnin, das wegen seiner starken Giftwirkung lange Zeit geheimnisumwittert als ein Wundermittel galt, wird bis heute gern als Therapeuticum mit großer Indikationsbreite angewandt. Ähnlich dem Alkohol ist es seit langem bekannt und erfreut sich mehr oder weniger verdienter Beliebtheit. Besonders in den angelsächsischen Ländern hat Strychnin den Ruf eines vorzüglichen Mittels, wobei ihm vielfach Eigenschaften zugeschrieben werden, die es entweder überhaupt nicht besitzt oder nur in toxisch hohen Dosen zu manifestieren vermag.

Pharmakologische Untersuchungsreihen (12; 24; 25; 26; 41) zeigten auf, daß es als häufiges Ingrediens der nun auch bei uns in Deutschland immer mehr angewandten "Tonica" (englisch: tonics) vielfach überhaupt keine Wirkung haben kann (häufige Tonic-Dosierung 0,1 - 0,5 mg). Gleichwohl fährt die pharmazeutische Industrie fort, auch bei uns Strychnin zusammen mit anderen Mitteln in Form von "tonics" auf den Markt zu bringen. Die immer wiederkehrenden Bestandteile dieser Mixturen sind neben Strychnin Coffein, Chinarinden-Extrakte, Gewürze, Vitamine, Salze, Eisen- und Arsenpräparate. Es sei darauf hingewiesen, daß die leichtfertige Verordnung eines Tonicums nicht selten den Weg für eine wirksame ätiologische Therapie versperrt (18). Als Indikationen für eine Verwendung des Giftes in diesen Mischpräparaten werden hauptsächlich "unbestimmte Schwächezustände" angegeben.

Der tonische Effekt dieser Präparate - falls überhaupt vorhanden - wird von drei Komponenten bestimmt:

- a) dem bitteren Geschmack, der reflektorisch die Magensekretion anregt und auf diese Weise appetitanregend wirkt,
- b) der Stimulierung der Darmperistaltik und
- c) der Erhöhung des BRONDGEESTschen Muskeltonus.

ad a): Strychnin ist keineswegs das einzige Bittermittel und könnte leicht durch weniger gefährliche Drogen ersetzt werden.

ad b) und c): Die muskeltonisierende und peristaltikfördernde Wirkung ist erwiesenermaßen mit therapeutischen Dosen nur in Ausnahmefällen zu erreichen (11). Übereinstimmend (!) lehnen die Autoren aus diesen Gründen die Anwendung derartiger strychninhaltiger Mischpräparate als irrationalen therapeutischen Versuch ab. Verschiedentlich wird in diesem Zusammenhang auf die Zwecklosigkeit der vielgeübten parenteralen Zufuhr des Giftes mit der Begründung hingewiesen, daß die Resorption des Strychnins nach oraler Zufuhr ausreichend schnell sei und fast vollständig erfolge.

Inwieweit bei der Verwendung eines Tonicums die suggestive Einflußnahme auf die Psyche des Patienten eine Rolle spielt, harrt der Klärung.

Nach eigenen Versuchen ist bei "unbestimmten Schwächezuständen" mit Tonica zweifellos eine zumindest vorübergehende "Stärkung" zu erreichen - etwa im Sinne einer Placebo-Therapie, wie sie an den medizinischen Fakultäten der Universitäten Yale (E.M.YELLINEK), Harvard (H.K.BEECHER) und am John Hopkins Hospital (L.E.GAY und P.E.GARMINER) durchgeführt wurden.

Strychnin-Präparate werden mitunter angewandt, um bei bewußtlosen Patienten - etwa im Anschluß an eine Vollnarkose - den Muskeltonus zu erhöhen. Die zu verabreichende Menge müßte hierbei knapp an der krampferzeugenden Dosis liegen. Die Wirkung käme über eine Stimulierung des Rückenmarks zustande. In der gewöhnlichen Einzeldosis (0,001 - 0,002) ist das Alkaloid in diesem Sinne unwirksam. Dies darf wohl als Positivum gewertet werden, da eine wirksame Menge den Patienten gefährden könnte.

Zumindest unverständlich erscheint eine Anwendung des Strychnins bei Nervenschädigungen verschiedener Genese (toxischen, infektiösen, traumatischen und vaskulären Ursprungs). Keine der eingesehenen Arbeiten bietet Anhaltspunkte für eine derartige therapeutische Verwendung, während pharmazeutische Firmen Strychnin-Präparate beharrlich zu diesem Zwecke empfehlen.

Die direkte Wirkung des Strychnins auf Gefäß- und Kreislaufsystem ist bis heute umstritten. Eine Stellungnahme in diesem Rahmen,

allein auf theoretischen Überlegungen basierend, erscheint überflüssig, da namhafte Autoren (22; 13; 24), gestützt auf ausgedehnte Untersuchungen, gegensätzliche Meinungen vertreten. Nach EPPINGER, FORST und anderen kommt die Kreislaufwirkung bei Entspannungskollaps über eine Stimulierung des Rückenmarks durch eine Steigerung des Muskeltonus zustande ("chemische Muskelmassage") (18).

Übereinstimmend wird Strychnin als ein wertvolles zentrales Analepticum bezeichnet. Seine Anwendung als solches sollte jedoch auf Fälle beschränkt bleiben, in denen eine derartige Dämpfung des Zentralnervensystems vorliegt, welche die Gabe wirkungsvoller Dosen rechtfertigt (Vergiftungen mit Narcotica oder Hypnotica).

Zur besseren Übersicht seien hier die häufigsten therapeutischen Anwendungen des Strychnins mit Angabe der Dosierung und des Applikationsmodus zusammengestellt.

## 2. Die häufigsten Indikationen, Applikationsarten und Dosierungen des Strychnins (aus der pharmakologischen Literatur)

| Indikationen                                                    | Applikationsarten                                        | Dosierung                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Appetitlosigkeit<br>(Str. als Stomachicum)                      | Strychninum nitricum                                     | E.D. 0,001                     |
|                                                                 | (per os, s.c.)                                           |                                |
|                                                                 | Extractum Strychni (16 %<br>Alkaloide) als Pulver per os | E.D. 0,01                      |
|                                                                 | Tinctura Strychni (0,25 %<br>Alkaloide) per os           | E.D. 10 gtt.<br>(2mal tgl.)    |
| Atemzentrumslähmung<br>(als zentrales Analepticum)              | Strychninum nitricum<br>(s.c. und i.v.)                  | E.D. 0,002<br>(2 - 3 mal tgl.) |
| Atmungs-u. Kreislauf-<br>kollaps (als zentrales<br>Analepticum) | Strychninum nitricum<br>(s.c. oder i.v.)                 | E.D. 0,002 -<br>0,01           |

| Indikationen                                                                | Applikationsarten                                                                   | Dosierung                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Barbitursäurevergiftung<br>(als enthemmendes<br>zentrales Analepti-<br>cum) | Strychninum nitricum<br>(i.v.)                                                      | 0,01 (!)<br>(stündlich bis<br>zur Besserung od.<br>bis zum Auftreten<br>v. Krämpfen) |
| Darmatonie<br>(als peristaltikanre-<br>gendes Mittel)                       | Extractum Strychni (16 %<br>Alkaloide) per os                                       | E.D. 0,01                                                                            |
| Entspannungskollaps<br>(als rückenmarkstimu-<br>lierendes Mittel)           | Strychninum nitricum<br>(i.v. oder s.c.)                                            | 0,02<br>(EPPINGERsche<br>Zahl)                                                       |
| Enuresis nocturna<br>(als Sphincter toni-<br>sierendes Mittel)              | Extractum Strychni (16 %<br>Alkaloide) als Pulver<br>per os                         | E.D. 0,0001 -<br>0,001<br>(je nach Alter)                                            |
| Gehörabnahme                                                                | Tinctura Strychni<br>(0,25 % Alkaloid) per os                                       | E.D. 10 gtt.                                                                         |
|                                                                             | Extractum Strychni (16 %<br>Alkaloide) per os                                       | E.D. 0,01                                                                            |
|                                                                             | Strychninum nitricum<br>(i.v.)                                                      | E.D. 0,002                                                                           |
| Gesichtsfeldein-<br>schränkung                                              | Tinctura Strychni<br>(per os)                                                       | E.D. 10 gtt.                                                                         |
|                                                                             | Extractum Strychni<br>(per os)                                                      | E.D. 0,01                                                                            |
|                                                                             | Strychninum nitricum<br>(s.c.)                                                      | E.D. 0,001                                                                           |
| Herzarrhythmie (Extra-<br>systolie)<br>(als herzregulierendes<br>Mittel)    | Strychninum nitricum<br>(meist zusammen mit Chi-<br>ninum hydrochloricum)<br>per os | E.D. 0,002 -<br>0,003<br>(über längere<br>Zeit)                                      |

| Indikationen                                                                                           | Applikationsarten                            | Dosierung                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Infektionskrankheiten,<br>bes. Pneumonie<br>(zur Hebung des Muskeltonus)                               | Strychninum nitricum<br>(per os und s.c.)    | E.D. 0,003 -<br>0,004<br>(alle 3-4 Std.<br>bis zu einer<br>Woche) |
| Motorische Lähmungen<br>(Poliomyelitis, Diphtherie) (als nerventonisierendes Mittel)                   | Tinctura Strychni<br>(per os)                | 5-10 gtt. (mehrmals täglich)                                      |
| Neurozirkuläre Dystonie mit Hypotonie<br>(als Tonicum)                                                 | als Tonicum per os                           | 0,001 - 0,002                                                     |
| Postoperative Schwächezustände, allgemeine Schwäche<br>(als Tonicum)                                   | als Tonicum zusammen<br>mit Eisen und Chinin | 4 cmm (mehrmals täglich)                                          |
| Sphinkterenlähmung,<br>im Zusammenhang m.<br>multipler Sklerose                                        | Strychninum nitricum                         | 0,001 - 0,003                                                     |
| Bei Überdosierungen<br>von Muskelrelaxantien<br>der Myanasingruppe<br>(rückenmarktonisierendes Mittel) | i.v., s.c., i.m.                             | 0,003                                                             |

### III. DIE STRYCHNINVERGIFTUNG, IHRE SYMPTOME UND DIE BEHANDLUNG

Wie bereits einleitend gesagt wurde, sind Vergiftungen mit Strychnin selten. Die früher viel geübte Anwendung des Giftes zum Mord und Selbstmord kommt praktisch nicht mehr vor. Die relative Häufigkeit (47) der akzidentellen Vergiftung erscheint verständlich, wenn man die Anwendungsbreite des Giftes und die unterschiedlichen Auffassungen über Dosierung und Applikationsart bedenkt.

1. Die Symptome der Strychnin-Vergiftung leiten sich in der Hauptsache von der Wirkung des Giftes auf das Rückenmark ab. Strychnin ist (nach Angaben MOESCHLINS (39) und FÜHNERs (19)) funktionell gesehen mit dem Tetanustoxin vergleichbar. Wenn keine entsprechende Therapie einsetzt, liegt die tödliche Dosis für den Erwachsenen zwischen 100 - 300 mg, für Kinder bereits bei 5 mg (46). Beim Erwachsenen sind toxische Erscheinungen mit Dosen von 10 - 20 mg beobachtet worden (40).

Der Primäreffekt zeigt sich beim Menschen in einem erhöhten Tonus der Nacken- und Gesichtsmuskulatur. Die Sinnesempfindungen werden dann deutlich verstärkt; es kommt zu Tremor, Atemnot und Angstgefühl. Gleichzeitig setzt eine erhöhte Reflextätigkeit ein. Der geringste taktile oder sensorische Reiz löst bereits heftige Reaktionen aus, die anfangs noch koordinierten Charakter tragen, in der Folge aber bei fortschreitender Entfaltung der Giftwirkung im Körper unkoordiniert werden. Die spontanen klonischen und tonischen Muskelkontraktionen gehen jetzt in den tetanischen Krampfanfall über, in dem die Muskelgruppen symmetrisch beteiligt sind. Die Spasmen der Facialmuskulatur und der Kaumuskeln (Trismus) erzeugen das typische häßliche Grinsen (risus syrdonicus). Durch das Überwiegen der stärkeren Muskelgruppen kommt es zu einer Haltung, die für den tetanischen Krampfanfall beim Menschen typisch ist. Der Körper ist in Hyperextension, gekennzeichnet durch den ausgeprägten Opisthotonus. Mitunter berühren nur Kopf und Ferse des Patienten die Unterlage. Die

Beine befinden sich in Adduktions- und Extensionsstellung, wobei die Füße nach innen gedreht sind. Die Arme sind entweder über der Brust stark flektiert oder in starrer Extension. In beiden Fällen sind die Hände zur Faust geballt.

An den generalisierten Muskelkonvulsionen ist auch das Zwerchfell beteiligt, wodurch zusammen mit dem Spasmus der Thorax- und Abdominalmuskulatur die Atmung zum Erliegen kommt. Exophthalmus, Mydriasis, Cyanose und Blutdruckanstieg ( $O_2$ -Mangel und  $CO_2$ -Anhäufung) können sich einstellen.

Um das subjektive Erleben des Patienten während eines Strychnin-Krampfanfalles verstehen zu können, sollte man sich daran erinnern, daß Strychnin die Körperfühlsphäre maximal sensibilisiert (26). Der Patient erlebt den Krampfanfall nicht nur bei voll erhaltenem Bewußtsein, sondern ist auch abnorm empfindlich gegenüber allen Sensationen, welche die heftigen Muskelkontraktionen begleiten. Darüberhinaus wirken die normalerweise ständig auf den Menschen treffenden Umweltreize schon als Schmerzreize auf den Vergifteten, der sich des drohenden Todes bewußt ist.

Die Konvulsionen halten etwa ein bis zwei Minuten an, worauf sich die Muskeln entspannen und die Atmung wieder einsetzt. Auf einen Krampfanfall folgt stets eine Periode der Entspannung. War der Anfall von längerer Dauer, so kann der Patient auf Grund der Apnoe und Hypoxie bewußtlos geworden sein. Während der kurzen Entspannungsperiode ist die Reflexexzitabilität vermindert, steigt aber schnell wieder an, sodaß auf den kleinsten Reiz hin der zweite Anfall ausgelöst werden kann.

Der Tod erfolgt schließlich durch Asphyxie im Anfall oder bei sehr hohen Giftmengen durch Lähmung des Atemzentrums (49). Nach Angaben von EICHHOLZ (13) sind bei geeigneter Behandlung bis zu 10 Krampfanfälle überstanden worden. Ohne schnell einsetzende Therapie kommt es bereits nach der zweiten bis fünften Konvulsion zum Exitus (24). Der Strychnin-Tetanus wird durch hohen  $CO_2$ -Gehalt des Blutes verstärkt, sodaß kleinste Mengen des Giftes ausreichen, um bei erhöhtem  $CO_2$ -Spiegel Krämpfe auszulösen. EICHHOLZ führt die früher oft beschriebene Strychnin-Kumulation auf diese Erscheinung zurück (13).

2. Wie schwierig die Diagnose der Strychnin-Vergiftung zu stellen ist, wird offenbar, wenn man die bei ihr auftretenden objektiven Erscheinungen mit den Symptomen anderer Vergiftungen und Krampfstände vergleicht. Die Mehrzahl der angeführten Merkmale treten bei vielen Krankheiten und Toxikosen auf. Hinzu kommt, daß die Patienten in der Regel erst nach dem ersten Krampfanfall der ärztlichen Behandlung zugeführt werden (47), also in einem Zustand, der die Aufnahme einer klärenden Anamnese nicht erlaubt, bzw. überhaupt unmöglich macht. Häufig handelt es sich bei den Betroffenen um Kinder, bei denen ohnehin zeitraubende Befragungen nötig wären, um einen Einblick in die vorausgegangenen Geschehnisse zu erhalten. Erfahrungsgemäß können nur in wenigen günstig gelagerten Fällen (siehe nachfolgendes Beispiel !) Verwandte oder Begleitpersonen Hinweise auf die Entstehungsursachen des Zustandes liefern. Nach E.K.FREY (16) und L.ZÜRN (61) können kausalgenetisch zur Differentialdiagnose des Krampfanfalls folgende Zustände in Betracht gezogen werden:

1. Anoxämische Krämpfe: bei:
  - a) Kohlenmonoxyd-Vergiftung,
  - b) Verlegung der Atemwege,
2. Hypocalcämische Krämpfe bei:
  - a) Tetanie,
  - b) Rachitis,
  - c) verschiedenen Schwangerschaftsleiden,
  - d) Alkalosis (z.B. durch Hyperventilation),
3. Hypoglykämische Krämpfe
  - bei: a) Hypoglykämie durch Kohlehydratmangel,
  - b) Insulin-Überdosierung (Hypoglykämischer Schock),
4. Intracerebrale Krämpfe infolge raumgeengender Prozesse bei:
  - a) cerebralen Ödemen (Urämie, Eklampsie ),
  - b) Tumoren,
  - c) Schwellungen des Gehirns,

### 5. Krämpfe, bedingt durch erhöhte zentrale Erregbarkeit

- bei: a) Epilepsie,  
b) Tetanus,  
c) Lyssa,  
d) Krampfgiften (Strychnin).

Die fünfte und letzte Gruppe muß bei der Differentialdiagnose hauptsächlich in Betracht gezogen werden.

Der behandelnde Arzt muß angesichts der diagnostischen Schwierigkeiten und mit Rücksicht auf den akuten Zustand eine symptomatische Therapie einleiten, ohne kostbare Zeit zu verlieren.

3. Therapie: Das in unserer Klinik geübte Vorgehen bei derartigen lebensbedrohlichen Zuständen beginnt mit der endotrachealen Intubation und anschließender Zufuhr von reinem Sauerstoff. Die Intubation wird bei bewußtlosen Patienten in schonendster Weise, unter Verzicht auf die Injektion eines kurzwirkenden Muskelrelaxans aus der Reihe der Succinyl-bis-cholinderivate (Celocurin, Lysthenon, Pantolax u. dergl.) durchgeführt (eventuell unter Oberflächenanästhesie der rima glottis mit 2-prozentiger Pantocain-Lösung mittels Spray). Das von L. ZÜRN in der Münchner Chirurgischen Universitätsklinik eingeführte Verfahren hat den Vorteil, daß die unter Umständen vorhandene Spontanatmung des Patienten erhalten bleibt und so als wertvoller diagnostischer Hinweis auf Schwere und Ausmaß des Prozesses dienen kann (Schädigung der Medulla oblongata) (61).

Technik: Die endotracheale Intubation, ohne vorhergehende aktive Atemlähmung des Patienten, erfordert eine gewisse Geschicklichkeit in der normalen Intubationstechnik, gelingt aber dem geübten Anästhesisten ohne besondere Schwierigkeiten. Die orale Einführung eines MAGILL-TUBUS (Gummi-Tubus mit aufblasbarer Manschette und Kontrollballon) erfolgt mit Hilfe eines MAGILL- oder MACINTOSH-LARYNGOSKOPS (gebogener bzw. gerader Spatel) in direkter Sicht. Gleichzeitig mit der inspiratorischen Erweiterung der Stimmritze führt man die Tubusspitze in die Trachea ein. Der schnelle Anschluß des Endotracheal-Katheters an ein Narkose-Kreislaufgerät (DRÄGER-

ROMULUS, BOYLE'S MACHINE u. dergl.) gewährleistet bei entsprechender Regulation des Zuflusses eine optimale Versorgung des Patienten mit Sauerstoff. Die Bewegungen des Atembeutels geben in der Folge Aufschluß über Atemfrequenz und Atemkapazität des Patienten. Der Erfahrene erkennt daraus ferner die eventuelle Notwendigkeit einer manuellen Atemunterstützung, bzw. einer manuellen oder maschinellen Übernahme der Atmung.

Nachdem dieser oft lebensrettende Eingriff vollzogen ist, können weitere therapeutische Maßnahmen einsetzen. Um aus der Fülle der vorgeschlagenen Wege nur einige grundsätzliche herauszugreifen, seien auf die Vorschläge BODECHTELs (3), STUHLFAUTHs (53) und anderer hingewiesen. Sie empfehlen bei unklaren Krampfständen die intravenöse Zufuhr von Kalzium und Glukose. Ferner ist nach COMMERELL und SOEHRING (10) eine Leberschutz-Therapie in den meisten Fällen angezeigt. SEITZ (50) hat bei "lebensbedrohlichen Zuständen" aller Art gute Erfahrungen mit Cortison und verwandten Präparaten gemacht.

MOESCHLIN (39) und EICHHOLTZ (13) geben vielfach entwässernde Maßnahmen an. Liegt der Verdacht einer Vergiftung nahe, so werden entgiftende Mittel wie Periston-N i. v., Diurese fördernde Medikamente mit Adsorbentien vorgeschlagen.

Im Falle der Strychnin-Vergiftung, die wie der Tetanus vor allem durch Krämpfe, darüberhinaus aber auch durch die zentrale Stimulierung gekennzeichnet ist, kommt neben einigen der genannten allgemeinen Maßnahmen eine spezifische Therapie in Betracht.

VULPIAN (57) erkannte bereits 1857, daß jede Behandlung der Strychnin-Vergiftung vor allem drei Dinge zum Ziele haben müsse:

1. Die Bewahrung der Medulla oblongata vor einer Hypoxie bzw. Anoxie,
2. die Dämpfung übererregter Großhirnzentren (sensible und sensorische Rindenzentren) und
3. die Verhinderung der Krämpfe.

Das Erreichen dieses Zieles wird noch heute angestrebt, wenn auch mit verschiedenen Mitteln. Zur Bewahrung des Patienten vor einer Hypoxie hat sich uns die endotracheale Intubation mit anschließender  $O_2$ -Zufuhr als am besten geeignet erwiesen. Das oben angeführte Verfahren ist (siehe Technik der endotrachealen Intubation!) dabei insofern zu modifizieren, als im Krampfanfall oder bei drohenden Krämpfen ein kurzwirkendes Muskelrelaxans (vom Typ des Succinyl-bis-cholins) zur Einführung des Tubus injiziert werden muß.

Bei der Verwendung von Drogen, die auf das Zentralnervensystem dämpfend wirken, bekommt man am ehesten einen der Strychnin-Wirkung entgegengesetzten Effekt. Früher verwendete man häufig Morphinum zu diesem Zweck; dies war jedoch eine unglückliche Wahl, da Morphinum seine depressorische Wirkung nicht nur auf die Rinde, sondern auch auf die Medulla oblongata (besonders das Atemzentrum!) ausübt. Gleichzeitig soll es die Reflexexzitabilität des Rückenmarks noch steigern oder zumindest keine antikonvulsiven Eigenschaften besitzen (13). Fast einheitlich wird deshalb für eine rationale Therapie der Strychnin-Vergiftung die Verwendung von Barbituraten gefordert. Zwischen Strychnin- und Barbituratwirkung besteht ein derartiger Antagonismus, daß es bei ihrer simultanen Applikation experimentell möglich war, Versuchstiere nach Verfüterung der 35-fachen letalen Dosis von Strychnin am Leben zu erhalten (55). Barbiturate wirken auf das Zentralnervensystem allgemein depressorisch. Sie gehören zur Gruppe der Sedativa und Hypnotica. Nach H. MEYER (38) liegt ihr Hauptangriffspunkt im subcorticalen Gebiet des Zentralnervensystems. Barbitursäurederivate schützen die Medulla hauptsächlich durch eine Verhinderung oder Abschwächung der Strychnin-Konvulsionen, wirken aber auch einer Übererregbarkeit der Medulla selbst entgegen. Es ist offensichtlich, daß bei der gleichzeitigen "Verwendung" zweier derart antagonistisch wirkenden Substanzen gewisse Gefahren entstehen, sobald eine in ihrer Wirkung nachläßt. Es sollen deshalb gegen Strychnin-Vergiftung nur Barbiturate verwendet werden, deren Wirkungsdauer diejenige des Strychnins nicht übersteigt. Am sichersten erscheinen uns hierzu die heute allgemein zur intravenösen Narkose angewandten "ultrakurzwirkenden Barbiturate".

In der Literatur finden sich Angaben, wonach erfolgreiche Behandlungen der Strychnin-Vergiftung mit langwirkenden Barbituraten (Typ Luminal - Veronal) durchgeführt wurden.

MOESCHLIN (37), KAESER (29) u.a. empfehlen neben ultrakurzwirkenden Barbituraten bis heute Luminalgaben (bis zu 1 g täglich i.m.). Diese erleichtern wohl die Pflege des Kranken, sind aber nach unserer Auffassung ein unnötiges Risiko wegen der geringen therapeutischen Breite, des langsamen Wirkungseintritts und des langanhaltenden Effekts.

Von den ultrakurzwirkenden Barbituraten ist Evipan-Na das älteste. 1932 von KROPP und TAUB (31) synthetisiert und von WEESE (30) pharmakologisch geprüft, entsprach es erstmals den Forderungen, die nach V.FEUERSTEIN (2) an ein intravenöses Narcoticum gestellt werden müssen - wie es auch zur Therapie der Strychnin-Vergiftung angezeigt ist. Es handelt sich um folgende Eigenschaften:

1. rascher Wirkungseintritt,
2. kurze Wirkungsdauer,
3. große therapeutische Breite,
4. primäre Gefährdung des Atemzentrums vor Versagen der Kreislauffunktion,
5. Fehlen einer Abbauverzögerung während der Wirkungsphase des Mittels.

In der Praxis unterscheidet man zwei Gruppen der ultrakurzwirkenden Schlafmittel:

1. die sogenannten N-alkylierten Barbiturate  
(Typ Evipan - substituiert am  $C_5$  und alkyliert am  $N_1$ ),
2. die Thiobarbiturate  
(Typ Penthotal - anstelle des Sauerstoffs im Harnstoffrest ein S-Atom).

Die Vorteile der kurzwirkenden Barbiturate gegenüber den langwirkenden sind durch die Erfüllung der genannten Forderungen hinlänglich aufgezeigt.

### Gefahren bei der Verwendung von ultrakurzwirkenden Barbituraten:

Trotz dieser positiven Eigenschaften ist ihre Anwendung keineswegs ungefährlich. Zunächst ist es unmöglich, für die einzelnen Substanzen Höchstdosen anzugeben. Diese sind abhängig von der Zeitdauer, in der die Gesamtmenge verabreicht wird, sowie von der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten. Eine analgetische und narkotische Wirkung läßt sich erst mit Konzentrationen erreichen, die eine Herabsetzung der Sauerstoffnutzung bedingen. Der allgemein depressorische Effekt birgt immer die Gefahr der progressiven Anlähmung des Atemzentrums in sich. Nach Untersuchungen R.OSTERGAARDS (44) wird die Reizschwelle des Atemzentrums für die  $\text{CO}_2$ -Spannung des Blutes um ein Mehrfaches der physiologischen Erhöhung im Schlaf heraufgesetzt. Schon eine geringfügige Überdosierung zieht den vollständigen, allerdings reversiblen Ausfall des Zentrums nach sich. Aus all diesen Gründen stellt V.FEUERSTEIN (2) die unerläßliche Forderung nach dem Vorhandensein eines Sauerstoff-Beatmungsgerätes bei der intravenösen Verwendung von Barbituraten.

Therapie durch den Anaesthesisten: Aus den oben angeführten Gefahrenmomenten, die bei der intravenösen Verwendung von Barbitursäurederivaten und in noch viel höherem Maße bei der Verwendung von Muskelrelaxantien entspringen können, ergibt sich die drängende Frage, wer denn eigentlich in der Lage sei, angesichts der Schwierigkeiten und Gefahren, eine erfolversprechende Therapie durchzuführen. Ohne Zweifel ist nur derjenige, dem diese Mittel mit all ihren Wirkungen und Nebenwirkungen vertraut sind, zu ihrer Anwendung berechtigt. Die Unmöglichkeit, eine generell anwendbare Dosierung festzulegen, die ständige Gefahr der Atemlähmung aus oft unvorherzusehenden Gegebenheiten, die häufig Notwendigkeit einer schnellen Intubation und die Handhabung der Sauerstoffgeräte erfordern zur Behandlung den Anaesthesisten oder den in der Anaesthesie gründlich ausgebildeten Arzt.

Hinzu kommt, daß bis heute die für eine intravenöse Barbituratanwendung geforderten Voraussetzungen, also Beatmungsgerät, Intubationsbesteck usw., meist nur an modern eingerichteten chirurgischen Kliniken oder an zentralen Behandlungsabteilungen für Vergiftungen, wie sie in den Skandinavischen Ländern eingerichtet wurden, zu fin-

den sind. Entgegen der vielgeübten Praxis, intravenöse Kurznarkosen mit Barbituraten, eventuell sogar unter Verwendung von Muskelrelaxantien an ungenügend ausgerüsteten Institutionen durchzuführen, stellen wir in Erweiterung der von V.FEUERSTEIN niedergelegten Ansicht über die Verwendung der Barbitursäuren die Forderung, daß sowohl im Interesse des Patienten, wie im Interesse der Ärzte eine Behandlung mit diesen Mitteln dem Facharzt vorbehalten bleiben soll. Das heißt allerdings, daß dem ohnehin großen Aufgabenbereich des Anaesthesten im Rahmen der Chirurgie noch die Aufgaben des ersten Helfers in der Toxikologie zufallen. Wie sehr diese Forderung berechtigt ist, wird sich in der Folge bei der Besprechung der Muskelrelaxantien (als Adjuvantien zur Barbituratnarkose am Strychnin-Vergifteten) noch deutlicher zeigen.

Bei der Behandlung der Strychnin-Vergiftung, sowie anderer spastischer Zustände (vor allem des Tetanus) ergab sich - nachdem man sich über die Anwendung kurzwirkender Barbiturate geeinigt hatte - ein spezielles Problem:

Man mußte Mittel und Wege finden, die Muskelentspannung auf weniger gefährliche Weise zu erzielen. Sie wurde lange Zeit durch fast toxisch hohe Konzentrationen von Barbituraten oder Inhalationsanästhetica erzwungen. Mit der Übernahme des Curare in die moderne Medizin war dieses Problem seiner Lösung nahe. Darüberhinaus wurde ein anderes weit wichtigeres Problem, nämlich das der Muskelentspannung während chirurgischer Eingriffe, sozusagen als Zufallsbefund gelöst.

#### Die Muskelrelaxantien:

d-Tubo-Curarin, das erstmals durch D'ANGHERA (12) beschrieben wurde, gilt bis heute als der wichtigste Vertreter der Muskelrelaxantien. L.ZÜRN bezeichnet es treffend als das "Original-Muskelrelaxans" (60). Kaum ein anderer Stoff wurde so ausführlich und von so vielen hervorragenden Forschern beschrieben.

Es wäre von psychologischer Seite her gesehen zumindest aufschlußreich, warum dieser Stoff und auf welche Weise allein sein Name - dessen umstrittene Herkunft zusammen mit all seinen Abwandlungen kapitelfüllende Diskussionen in sprachwissenschaftlichen Werken hervorrief - die tiefsten Saiten forschender Intellekte so sehr in Schwin-

gung versetzte. In der Zeit zwischen ALEXANDER VON HUMBOLDT, der das Alkaloid 1799 als Pfeilgift südamerikanischer Indianer kennen lernte, bis zu CHARLES WATERTON und BRODIE, die bereits eine toxische Wirkung der quartären Ammoniumbase auf den neuromuskulären Erregbarkeitsablauf erkannten, entstanden bereits zahlreiche Beschreibungen, vorwiegend als Bestandteil von Reiseberichten spanischer und portugiesischer Amerikafahrer. Die erste wirklich wissenschaftliche Bearbeitung und Erkennung der pharmakologischen Wirkungsweise dieser Substanz wurde 1840 von CLAUDE BERNARD, dem großen französischen Physiologen beschrieben, der in den mittlerweile klassisch gewordenen Versuchen nachwies, daß Curare auf die motorischen Endplatten wirke. Der universale VIRCHOW, der den Wirkstoff aus der Pflanze Chondodendron tomentosum und der Strychnos toxifera studierte, und LAEWEN, der ihn 1906 erstmalig als klinisches Hilfsmittel (zur Muskelentspannung in der Anaesthesie !!) verwendete, mußten ihre erfolgversprechenden Versuche mangels Substanz einstellen. WIELAND und KING hatten schließlich Erfolg mit der Reindarstellung des Giftes. 1942 erschienen die ersten Berichte über eine Curare-Verwendung in der modernen Medizin bei der Elektroschock-Behandlung von BENNETT (Kanada). Ein Kuriosum bleibt bis auf unsere Tage die Benennung der Curarearten nach ihrer ursprünglichen, bei den Indianern des Matto Grosso gebräuchlichen Verpackungsform als Tubo-Curare (Kürbisbehälter) und als Topf-Curare (in irdenen Töpfen).

Die ausführlichsten Beschreibungen des Giftes, seiner Derivate und auch anderer Verbindungen mit ähnlicher Wirkung haben Mc INTYRE (37), KERN 1949 (32), ROBBINS 1950 (31), R.FREY 1953 (17) und HÜGIN 1956 (28) gegeben.

Da aus diesen Werken und Monographien hervorgeht, daß die Natur der zur Zeit noch viel diskutierten "lissiven" Wirkung gewisser Stoffe und die Wirkungsweise verschiedener Relaxantien auf das Zentralnervensystem noch derart umstritten ist, sei mit Rücksicht auf die sich oft diametral widersprechenden Auffassungen darauf nicht näher eingegangen. Für die vorliegende Arbeit genügt ohnehin die bisherige Gruppierung der in Frage kommenden Stoffe. Die Einteilung in

- a) anorganische Verbindungen,
- b) organische Verbindungen und
- c) neurotrope Toxine

kommt insofern zustatten, als sie es erlaubt, die bei uns verwendeten Muskelrelaxantien, mit denen wir naturgemäß eine gewisse Erfahrung haben, gegenüber den anderen nach L.ZÜRN (60) in der Praxis weniger bedeutsamen Relaxantien abzugrenzen.

In der Folge sei kurz auf die in der Chirurgischen Universitätsklinik München verwendeten Relaxantien eingegangen. Es handelt sich dabei um

1. das d-Tubocurarine-Chlorid,
2. das als Flaxedil im Handel bekannte Gallamin und
3. das schon früher erwähnte, zur Intubation und kurzdauernden Muskeler schlaffung allgemein gebrauchte Succinyl-bis-cholin (Handelsformen: Celocurin, Lysthenon, Pantolax, Scoline).

ad 1) und 2): d-Tubocurarine-Chlorid und Flaxedil gehören zu der Gruppe der repolarisierenden Substanzen. Sie sind Substratkonkurrenten des Azetylcholins und haben mit diesem wesentliche Eigenschaften gemeinsam. Ihre Gruppenbezeichnung: Repolarisatoren verdanken sie der Eigenschaft, das negative Potential an der motorischen Nervenendplatte - das durch eine von zentral her kommende Erregung als sogenannter Endplattenstrom entsteht - in charakteristischer Weise zu verändern. Bei dem Vorhandensein von repolarisierenden Substanzen (in genügend hoher Konzentration) an der motorischen Nervenendplatte kommt es nicht zur Erregungsübertragung auf den Muskel und dadurch zur Lähmung. Die sog. Curare-Schranke kommt dadurch zustande, daß das Acetylcholin durch diese Stoffe daran gehindert wird, den Muskel in der für eine Erregungsübertragung nötigen Weise zu depolarisieren. "Curare besetzt den Platz des Acetylcholins ohne dessen Wirkung zu besitzen." (FORST; 18)

ad 3): Das Succinyl-bis-cholin gehört zusammen mit dem Dekamethonium zur Gruppe der depolarisierenden Substanzen. Sein Wirkungsmechanismus an der Nerv-Muskel-Grenze unterscheidet sich insofern von dem der repolarisierenden Substanzen, als das Succinyl-bis-cholin

weiter peripher, d.h. an der Muskelmembran angreift. Es depolarisiert spezifisch die Muskelmembran und macht sie dadurch gegenüber von zentral ankommenden Erregungen refraktär (nach Untersuchungen von BOVET, BRÜCKE, GINZEL 1951; 5). Der durch Succinylcholin refraktär gewordene Muskel kann, anders als der durch repolarisierende Mittel gelähmte, nicht durch Acetylcholin oder Prostigmin wieder reizempfindlich gemacht werden.

Für unsere Zwecke ist neben der kürzeren Wirkungsdauer lediglich die letztgenannte Tatsache, nämlich das Fehlen eines spezifischen Antidots für Succinyl-bis-cholin-Präparate bedeutsam. Andererseits sollen nach L.ZÜRN auch repolarisierende Substanzen nicht in einer Art verwendet werden, die den Einsatz spezifischer Gegenmittel - wie Prostigmin, Neostigmin und Eserin - nötig machen. J.FORST weist in diesem Zusammenhang besonders auf die Gefahren hin, die bei einer leichtfertigen Verwendung von Curare entstehen können, wenn Unerfahrene im trügerischen Glauben an die sichere antagonistische Wirkung des Prostigmins Curare-Präparate ohne Vorhandensein eines Beatmungsgerätes und Intubationsbesteckes injizieren (18).

An diese nach dem unterschiedlichen Wirkungsmachanismus getroffene Einteilung soll eine zwar primitive, aber praktisch bedeutsame Einteilung nach der Wirkungsdauer und der Dosierung angeschlossen werden. Grundsätzlich kann das Abklingen der Wirkung von Relaxantien im Körper nicht genau vorhergesagt werden. Die Wirkungsdauer ist abhängig:

1. von der Intaktheit der ausscheidenden Organe (Leber, Niere), wobei die der Leber zukommende Belastung bei der Verwendung von Curare nicht überschätzt werden sollte. (Nach R.FREY (17) und B.ROBBINS (48) erfolgt die Ausscheidung größtenteils unverändert über die Niere);
2. von der eingeführten Menge. Diese wiederum richtet sich nach den Erfordernissen des Augenblicks:
  - a) Totale Ausschaltung der gesamten Atemmuskulatur bei intrathorakalen Eingriffen,
  - b) teilweise Entspannung für abdominale Operationen oder

- c) leichte Entspannung bei erhaltener Atmung für Eingriffe an Extremitäten,
- d) Unterdrückung von Konvulsionen bei Tetanus, Strychnin-Vergiftung und ähnlichem.

Weiter muß das Verhältnis von Muskelmasse zu Gewicht des Patienten in Betracht gezogen werden. Als grobe Anhaltspunkte seien die bei uns gebräuchlichsten Dosierungen der genannten Mittel für den erwachsenen, normalgewichtigen Menschen wiedergegeben.

#### Dosierung und Wirkungsdauer von Muskelrelaxantien

| Muskelrelaxans           | ungefähre Menge für    |             | Wirkungs-<br>dauer |
|--------------------------|------------------------|-------------|--------------------|
|                          | leichte<br>Entspannung | Atemlähmung |                    |
| d-Tubocurarine-Chlorid   | 9 mg                   | 30 mg       | 45 Min.            |
| Flaxedil                 | 40 mg                  | 140 mg      | 30 Min.            |
| Succinylcholin-Präparate | 40 mg                  | 60 mg       | 2 - 5 Min.         |

Es ist wichtig, daß bei einer länger gewünschten Wirkung die nachzugebende Erhaltungsdosis nur einen Bruchteil der Initialdosis ausmachen soll (für Curare z.B. zur vollständigen Lähmung der quergestreiften Muskulatur bei 30 mg Initialdosis nach 40 Minuten 9 mg; in der letzten Stunde bei länger dauernden Operationen unter Curare-Verwendung soll dieses nicht mehr injiziert werden).

Die Vorteile bei der Verwendung von Muskelrelaxantien liegen hauptsächlich darin, daß dem Patienten die tiefe Narkose mit all ihren Gefahren und Nachteilen erspart bleibt. In der Narkose wird ferner dem Chirurgen die Arbeit durch gut kontrollierbare Muskelentspannung erleichtert. Nach Untersuchungen H.HOFMANNs (27) kann durch die Verwendung von Muskelrelaxantien als Adjuvantien der Narkose eine Einsparung an Narcotica bis zu  $\frac{3}{4}$  der sonst benötigten Menge erzielt werden. Die hier gewonnenen Erfahrungen bestätigen diese Feststellung im großen und ganzen, wobei allerdings die von H.HOFMANN angegebenen Mengen ersparter Narcotica etwas hoch erscheinen.

Die Nachteile der Muskelrelaxantien sind neben einer Histaminwirkung des Curare und der ständigen Gefahr der Hypoxie, vor allem in ihrer Verwendung durch Unerfahrene zu sehen.

Im Falle der Strychnin-Vergiftung sollte man dem Vergifteten auf keinen Fall die Vorteile einer Behandlung mit Muskelrelaxantien vorenthalten. Durch die Einsparung an Barbituraten sinkt die Gefahr der Leberschädigung. Außerdem können durch die völlige Beherrschung der Krämpfe keine Krampfschäden auftreten (SCHRADER (20) hat von Wirbelfrakturen im Strychnin-Krampfanfall berichtet).

Ebenso wie für die Behandlung mit ultrakurzwirkenden Barbituraten ist auch bei den Muskelrelaxantien eine Bedingung unerlässlich: der behandelnde Arzt muß unbedingt mit ihrer Handhabung vertraut sein. Bei einer Vernachlässigung dieser von fast allen Autoren aufgestellten Forderung ist vielfach die Gefahr der Behandlung größer als die der initialen Vergiftung. Nicht umsonst berichtet R.FREY von einer "betrogenen Hoffnung" (2), da man den nach Einführung der Muskelrelaxantien in die Therapie erwarteten Rückgang der intraoperativen Sterblichkeit lange nicht sah. Nach seinen Ausführungen ist "das Vorhandensein erfahrener Narkoseärzte die Voraussetzung ihrer (der Muskelrelaxantien) Anwendung, da es sich um differente Mittel handelt, von denen wenige Milligramm in unerfahrenen Händen zum Tode führen können." (2)

Um einer zu theoretischen und möglicherweise unverständlichen Beschreibung einer Therapie der Strychnin-Vergiftung unter Zuhilfenahme von Muskelrelaxantien aus dem Wege zu gehen, möge ein Beispiel den einzuschlagenden Weg zeigen und die oben angeführten theoretischen Ausführungen erhellen. Es erhebt nicht den Anspruch, die einzig richtige Behandlung der Strychnin-Vergiftung anzugeben, dürfte aber, cum grano salis, in vielen Fällen das schonendste und erfolgversprechendste Vorgehen darstellen. Es handelt sich um einen Fall, der sich an der Chirurgischen Klinik der Universität München zutrug.

4. Casuistik: Der 38-jährige Patient, Dr. P. K., ein ehemaliger Assistent unserer Klinik, wurde gegen 13.30 Uhr mit akuten "Streckkrämpfen" der gesamten Rückenmuskulatur und klonischen Krämpfen der Extremitäten, bei voll erhaltenem Bewußtsein in die Klinik eingeliefert. Die diensthabenden Ärzte konnten von einer Begleitperson erfahren, daß er nach einer überstandenen Influenza erstmals seine Wohnung verlassen habe, um in einer Gaststätte sein Mittagessen einzunehmen. Dort habe er über plötzlich auftretende Schmerzen im Nacken geklagt, habe sich erhoben und sei, im Begriffe das Lokal zu verlassen, unvermittelt unter krampfartigen Zuckungen zusammengebrochen. Seine Einlieferung in die Klinik erfolgte auf Veranlassung der Begleitperson unmittelbar danach.

Wie sich später herausstellte, hatte der Vergiftete  $1\frac{1}{2}$  Stunden vor Auftreten der ersten Symptome eine Ampulle "Invocan" pro inject.  $1\text{ cm}^3$  (= 0,005 Strychnin und 0,05 Strychninoxid, als Lactat in wässriger Lösung) zu sich genommen.

Der Patient war zum Zeitpunkt der Einlieferung ansprechbar, reagierte aber auf akustische und besonders taktile Reize mit tetanischen Krämpfen. Er wurde während der Krämpfe cyanotisch und gab in den Intervallen zu verstehen, daß er an starken Schmerzen leide.

Die Therapie, die von einem sofort hinzugerufenen Narkosearzt unserer Klinik eingeleitet wurde, bestand zunächst in der Einleitung einer Barbiturat-Narkose mit 12 ccm Pentothal (5%ig) unter gleichzeitiger Gabe von 60 mg Flaxedil und Zufuhr von Sauerstoff mittels Maske. Mit dem Abklingen der Barbituratwirkung traten wieder leichte, krampfartige Erscheinungen auf, die sich mit einer neuerlichen Injektion von 60 mg Flaxedil und nach 30 Minuten nochmals 20 mg Flaxedil kupieren ließen. Mittels einer "liegenden" Gordh-Kanüle wurden im Laufe des Nachmittags mehrmals Einzeldosen von 20 mg Flaxedil nachinjiziert. Der Patient war während dieser Behandlung mit einem Muskelrelaxans völlig bei Bewußtsein und zeigte keinerlei Krampfsymptome. Er gab lediglich an, ein gewisses Schweregefühl in den Extremitäten zu haben. Am Gespräch nahm er regen Anteil und konnte selbst die Anamnese vervollständigen. Außer den genannten Mitteln wurden im Laufe des Nachmittags 250 ccm Periston-N

i.v. und 500 ccm Glucoselösung (5%ig) verabfolgt, worauf die Diurese gut in Gang kam.

Gegen 18.00 Uhr nahm man an, daß bei der guten Ausscheidung der Strychninspiegel bereits auf unterschwellige Werte abgesunken sei. Daher wurde auf die weitere Zufuhr von Relaxans verzichtet. Der Patient bekam jedoch Weisung, die horizontale Lage beizubehalten.

Ganz plötzlich gegen 20.00 Uhr tragen nun neuerdings schwerste, lebensbedrohliche Krämpfe auf. Der Patient war völlig bei Bewußtsein, litt unter starken Schmerzen und hatte große Atemnot. Das Gesicht war cyanotisch verfärbt. Der Anfall ließ sich, wie beim ersten Mal durch i.v. Injektionen von Pentothal (8 ccm) und Flaxedil (60 mg), unter Beatmung mit reinem Sauerstoff beherrschen. Im Verlaufe der Nacht erhielt der Patient noch insgesamt 140 mg Flaxedil in allmählich größer werdenden Abständen (30 Minuten bis zwei Stunden). Der i.v. Zugang wurde mit Hilfe einer Glucose-Dauertropf-Infusion (500 ccm) aufrecht erhalten. Unter dieser Medikation traten keine Konvulsionen mehr auf.

Am folgenden Morgen waren keinerlei Zeichen der Vergiftung mehr festzustellen. Der Patient verließ gegen Mittag auf dringenden eigenen Wunsch hin die Klinik.

Im Urin fanden sich, qualitativ nachgewiesen durch die Staatl. Bakt. Chem. Untersuchungsanstalt, größere Mengen Strychnin. Eine quantitative Untersuchung des Gesamturins auf Strychnin war nicht möglich.

## C. ZUSAMMENFASSUNG

Das aus der *Nux vomica* stammende Strychnin wird seit altersher gerne in der Therapie verwendet. Seine Eigenschaften, sowie die unterschiedliche Auffassung der Autoren über seine Dosierung machen es zu einem gefährlichen Gift. Die Wirkung auf das Zentralnervensystem führt bei zu hoher Dosierung zum typischen Bild des Strychnin-Krampfanfalles. Die Therapie des Krampfanfalles soll zweckmäßigerweise mit ultrakurzwirkenden Barbituraten, in Kombination mit Muskelrelaxantien (Curare, Flaxedil oder Succinylcholin) durch einen Anaesthesisten erfolgen. Die Hauptziele der Therapie sind

- 1.) die Bewahrung der Medulla oblongata vor einer Hypoxie,
- 2.) die Dämpfung übererregter Großhirnzentren und
- 3.) die Verhinderung der Krämpfe, was mit den genannten Mitteln am besten zu erreichen ist.

Anhand der Besprechung und eines Beispiels wurde der therapeutisch einzuschlagende Weg aufgezeigt.

## D. LITERATURVERZEICHNIS

1. ACHMATOWICZ, O. und ROBINSON, R.:  
     "Die Umwandlung des Dihydrostrychnin-D  
     in Dihydrostrychnin-A";  
     J.Chem. Soc. 1938.
  
2. BARK, J.; BERGMANN, H.; CHOTT, F.; FEUERSTEIN, V.; FREY, R.;  
     HAID, B.; HOLZER, H.; HOSSLI, G.; HÜGIN, W.; JUST, O.; KU-  
     CHER, R.; LOENNECKEN, S.; MAURATH, J.; MAYRHOFFER, O.;  
     MÜLLY, K.; OEMIG, H.; SCHLOSTOCK, P.; STEINBEREITHNER, K.;  
     STOFFREGEN, J.; ZINDLER, M.; ZÜRN, L.:  
     "Lehrbuch der Anaesthesiologie";  
     Springer Verlag Stuttgart 1955.
  
3. BODECHTEL, G.: Vorlesung "Medizinische Klinik",  
     Winter-Semester 1957/1958 <sup>†)</sup>
  
4. BOEHM, R.: "Curare und Curare-Alkaloide",  
     in Hefters Handbuch der experimentellen  
     Pharmakologie, Berlin, Springer-Verlag 1920.
  
5. BOVET, BRÜCKE, GINZEL:  
     Zitat aus (2).
  
6. BURMAN, M.: "Therapeutic Use of Curare and Rythroidine  
     Hydrochloride For Spastic and Dystonic Sta-  
     tes", Zitat aus (19).
  
7. BROOKE und DENNEMARK:  
     Zitat aus (25).
  
8. COMERELL und SOEHRING, SIG.:  
     "Vergiftungsformen", 1952/1954.
  
9. CORNEILLE, H.: "Antagonistische Beeinflussung von Novocain-  
     und Strychnin-Krämpfen durch Myanesin",  
     Heidelberg 1953.

10. CULLEN, S.: "The Clinical Use of Curare";  
Lecture during the meeting of Americ.Soc.  
of Anaesth. 1951, Washington.
11. DRILL, L.: "Manual of Pharmacology", N.Y. 1950.
12. DUSSER DE BARENNE, J.:  
"Art und Ort der Strychninwirkung auf das  
Nervensystem",  
Physiol. Rev., 1953.
13. EICHHOLTZ, F.: "Lehrbuch der Pharmakologie",  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg  
1956.
14. EPPINGER, H.: "Das Versagen des Kreislaufes",  
Berlin 1927.
15. FICK, W.: "Narkose und Anaesthesie",  
Vorlesung Winter-Semester 1956/1957.<sup>+)</sup>
16. FREY, E.K.: "Chirurgische Klinik",  
Vorlesung Universität München 1956, 1957,  
1958.<sup>+)</sup>
17. FREY, R.: "Vergleichende Untersuchung der muskeler-  
schlaffenden Mittel",  
Erg.Chir.Nr. 38, 1953.
18. FORST, J.: "Experimentelle Pharmakologie und Toxiko-  
logie",  
Vorlesung W.S. 1957/1958, S.S. 1958.<sup>+)</sup>
19. FÜHNER, H.: "Medizinische Toxikologie",  
Leipzig 1947.
20. FÜHNER, H. und SCHRADER, F.:  
"Medizinische Toxikologie",  
Georg Thieme Verlag 1951.

21. FULLER, F.: "Use of Slowly Absorbed Suspension of d-Tubocurarine-Chloride in Traumatic Injuries",  
J. Amer. Med. Ass. 1950.
22. GEBHARDT, H.: "Grundriß der Pharmakologie",  
Verlag Müller und Steinicke, München 1956.
23. GILLESPIE, N.: "Die Endotracheale Narkose",  
Theodor Oppermann Verlag Hannover 1953.
24. GOODMAN, L. und GILMAN, A.: "The Pharmacological Basis of Therapeutics",  
Macmillan Comp. New York 1947.
25. GRUBER, C.; BRYAN, W.; RICHARDSON, L.: "Response of Intact Intestine of Non-  
anaesthetized Dogs to Cathartic Agents  
As Influenced By Morphine, Atropine and  
Strychnine",  
J. Pharmacol. and Experimental Therap. 1939.
26. HEINBECKER, P. und BARTLEY, S.: "Manner of Strychnine Action  
On Nervous System",  
Am. J. Physiol. 1939.
27. HOFMANN, H.: "Das Pfeilgift Curare und seine Anwendung  
in der Medizin",  
Pharmazie 3, 1948.
28. HÜGIN, W.: "Anaesthesie",  
aus dem Lehrbuch der Chirurgie,  
Hellner, Nissen, Vosschulte.
29. KAESER, E.: "Schrift f. ärztl. Fortbildung",  
H.H. Nölke Verlag, Hamburg, 1948.
30. KILLIAN, H.; WEESE, H.: "Die Narkose",  
Thieme Verlag Stuttgart 1954.

31. KROPP und TAUB: Zitat aus (2).
32. KERN, E.: "Le Curare dans L'Anaesthesie",  
Paris, Masson u. Cie. 1947.
33. LANGTON, H.: "Recent Advances in Anaesthesia and Anal-  
gesia",  
J. und A. Churchill LTD, London 1952.
34. MAGENDIE, L.: Zitat aus (24).
35. MANGLEY und MAGNUS:  
Zitat aus (19).
36. Materia Medica Nordmark, N. 21, Juni 1956:  
"Über die Barbitursäurevergiftung und ihre  
analeptische Behandlung mit Methyl-Äthyl-  
Glutar-Säure-Imid".
37. MC INTYRE, A.: "Curare - Its History, Nature, and Clinical  
Use",  
Chicago, University Press 1948.
38. MEYER, H.: "Die experimentelle Pharmakologie als  
Grundlage der Arzneibehandlung",  
Urban und Schwarzenberg 1936, 9. A.
39. MOESCHLIN, S.: "Klinik und Therapie der Vergiftungen",  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956.
40. MOESER: Zitat aus (39).
41. NACHMANSOHN, D.:  
"Sur L'Action de la Strychnin",  
Compt.rend.soc.de biol. 1938.
42. NAGEL: Dtsch.med.J.1955.
43. OSTLER, G.: "Use of Curare in Poor-risk Patients",  
Brit. Med. J., N. 4500, 1947.

44. OSTERGAARD: "The Excitability of The Respiratory Centre During Evipan Anaesthesia",  
Acta physiol. scandinavia, Stockholm 8,  
1944.
45. v. PLANTA, P. und KLINGLER, M.:  
"Behandlung der Schlafmittelintoxikation mit  
Daptazole und Megimide",  
Schweizer Med. Wchnschr. 86, Nr.23, 1956.
46. POULSSON, E.: "Handbuch der experimentellen Pharmakologie",  
Bd. II, Strychningruppe, Berlin 1920.
47. ROSS, J. und BROWN, R.:  
"Poisonings Common in Children",  
Canad.Publ.Health J. 26, 1935.
48. ROBBINS, B.: "Curare (d-Tubocurarine-Chlorid):  
Theoretische Betrachtungen und praktische  
Anwendung bei der Narkose",  
Erg. Chir. 1950.
49. SCHENK, G.: "Buch der Gifte",  
Safari Verlag, Berlin 1954.
50. SEITZ, W.: Vorlesung "Medizinische Poliklinik",  
W.S. 1957/1958.
51. SOLLMANN, F.: "Manual of Pharmacology",  
Chicago, University Press, 1950.
52. SHERRINGTON: Zitat aus (22).
53. STUHLFAUTH, K.: Vorlesung "Fehldiagnosen in der Inneren  
Medizin",  
W.S. 1957/1958. +)
54. TAUBMANN, G.: "Zur Behandlung der Barbituratvergiftung",  
Dt.med.Wchnschr. 12, 1956.

55. TRAVELL, J. und GOLD, M.:  
 "Mechanism of Action of Strychnin on  
 Respiration",  
 J.Pharm. and Experim.Therap. 53, 1935.
56. TRENDLENBURG, P. und LENDLE, P.:  
 "Grundlagen der allgemeinen und speziellen  
 Arzneiverordnungslehre".
57. VULPIAN, A.:  
 "De L'Emploi du Curare comme Antidote  
 de la Strychnine et comme Traitement du  
 Tetanus",  
 Union méd. Paris 10; 25, 1857.
58. WEST, R.:  
 "Curare in Tetanus",  
 Lancet I, 1936.
59. YONKMAN, F.:  
 "Effect Of Strychnin On Muscular Activity  
 Of Small Intestine In Unanesthetized Dogs",  
 J.Pharm.and Experim.Therap.37, 1929.
60. ZÜRN, L.:  
 "Anaesthesiologisches Colloquium",  
 Universität München 1956, 1957, 1958. <sup>+)</sup>
61. ZÜRN, L.:  
 "Verbesserung der Intubation mit Celocurin",  
 Chirurg, 23, 1952.
62. ZÜRN, L.:  
 "Ausgewählte Kapitel aus der Anaesthesiologie",  
 Vorlesung 1956/1957. <sup>+)</sup>

Bei den mit <sup>+)</sup>  versehenen Quellenangaben handelt es sich um Vorle-  
 sungen an der Universität München.

Herrn Privatdozent Dr. L. ZÜRN danke ich für die lehrreiche Beratung und praktische Unter-  
richtung in der Anaesthesie, die er mir im Lau-  
fe der Durchführung dieser Arbeit erwies.

Herrn Professor Dr. E. K. FREY bin ich Dank  
schuldig für die freundliche Überlassung des  
Themas und die wohlwollende Beurteilung der  
Arbeit.

## LEBENS LAUF

Am 25. Oktober 1932 wurde ich Rudolf Eder als Sohn des Metzgermeisters August Eder und seiner Ehefrau Therese Eder, geb. Zimmermann in München geboren.

Von September 1939 bis Juli 1943 besuchte ich hier die Volksschule und trat 1943 in die Gisela - Oberrealschule München ein, an der ich sechs Jahre (1944 - 1945 kriegsbedingte Unterbrechung) Schüler war. Ab Oktober 1951 besuchte ich auf Grund lehrplanbedingter Umstellungen das Neue Realgymnasium München, wo ich im Juni 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Winter-Semester 1953/54 an war ich an der Universität München immatrikuliert. Im Winter-Semester 1955/56 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und war, abgesehen von einer drei-monatlichen Famulatur in England, ständig in München, wo ich jetzt mein Staatsexamen ablegte.





